



府食第826号
平成18年10月19日

厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿



食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成17年1月31日付け厚生労働省発食安第0131001号をもって貴省から当委員会に対して意見を求められたネオテームに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細をまとめたものは別添のとおりです。

記

ネオテームのADIを1.0 mg/kg 体重/日と設定する。

添加物評価書

ネオテーム

2006年10月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	1
○ 食品安全委員会委員名簿	1
○ 食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	1
○ ネオテームを添加物として定めることに係る食品健康影響評価に関する審議結果	2
1. はじめに	2
2. 背景等	2
3. 添加物指定の概要	2
4. 名称等	2
5. 安全性	3
(1) 体内動態	3
①非臨床データ	3
②臨床データ	7
(2) 毒性	9
①反復投与毒性試験	9
②繁殖試験	11
③催奇形性試験	12
④発がん性試験	13
⑤抗原性試験	13
⑥遺伝毒性試験	13
⑦一般薬理試験	14
⑧ラット嗜好性試験	15
⑨ネオテーム分解物の安全性試験	15
⑩ヒトにおける知見	16
⑪アスパルテームに関する評価	17
6. 国際機関等における評価	18
(1) オーストラリア／ニュージーランド（ANZFA）における評価（2001）	18
(2) 米国食品医薬品局（FDA）における評価（2002）	18
(3) フランス食品衛生安全局（AFSSA）における評価（2004）	18
(4) JECFAにおける評価（2003）	19
7. 一日摂取量の推計等	19
8. フェニルアラニン摂取量に関する考察	20
9. 評価結果	20
・ 表 ネオテーム関連化合物一覧	22
・ 図1 ネオテームの推定代謝経路	24
・ 図2 ネオテームの分解経路（苛酷条件下）	25
・ 引用文献	25
・ ネオテーム及び関連化合物の安全性試験結果	34

〈審議の経緯〉

平成17年1月31日	厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成17年2月3日	第80回食品安全委員会(要請事項説明)
平成17年7月22日	第23回添加物専門調査会
平成17年8月30日	第24回添加物専門調査会
平成18年1月19日	第28回添加物専門調査会
平成18年5月31日	第32回添加物専門調査会
平成18年9月7日	第158回食品安全委員会(報告)
平成18年9月7日から10月6日	国民からの意見聴取
平成18年10月13日	第37回添加物専門調査会
平成18年10月18日	添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
平成18年10月19日	第164回食品安全委員会(報告) (同日付け厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員〉

平成18年6月30日まで

委員長	寺田 雅昭	
委員長代理	寺尾 允男	
	小泉 直子	本間 清一
	坂本 元子	見上 彪
	中村 靖彦	

平成18年7月1日から

委員長	寺田 雅昭	
委員長代理	見上 彪	
	小泉 直子	畑江 敬子
	長尾 拓	本間 清一
	野村 一正	

〈食品安全委員会添加物専門調査会専門委員〉

平成15年9月25日から平成17年9月30日まで

座長	福島 昭治	
座長代理	山添 康	
	井上 和秀	西川 秋佳
	今井田 克己	林 真
	江馬 眞	三森 国敏
	大野 泰雄	吉池 信男

平成17年10月1日から

座長	福島 昭治	
座長代理	山添 康	
	石塚 真由美	中島 恵美
	井上 和秀	西川 秋佳
	今井田 克己	林 真
	江馬 眞	三森 国敏
	大野 泰雄	吉池 信男
	久保田 紀久枝	

ネオテームを添加物として定めることに係る 食品健康影響評価に関する審議結果

1. はじめに

ネオテームは、高甘味度甘味料として開発され、既存の甘味料のアスパルテームをN-アルキル化して得られるもので、その甘味度は、使用する食品の種類や配合組成によって異なるが、砂糖の7,000~13,000倍、アスパルテームの約30~60倍である^{1),2)}。既存のものに比べ安定性に優れているとされており^{3),4),5),6)}、また、通常の保存条件下ではフェニルアラニンを遊離しないとされている⁷⁾。

米国では、2002年に甘味料及びフレーバー増強剤として一般食品分野への使用が許可されている⁸⁾。2004年6月現在、オーストラリア及びニュージーランドを始め19ヶ国で使用が許可され、飲料を中心とした食品に甘味料及びフレーバー増強剤として使用されている。

2. 背景等

今般、ネオテームの添加物指定等について、事業者から厚生労働省に指定要請がなされたことから、厚生労働省が指定等の検討を開始するに当たり、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に対し、ネオテームに係る食品健康影響評価が依頼されたものである（平成17年1月31日、関係書類を接受）。

3. 添加物指定の概要

甘味料及び香料として使用されるネオテームについて、使用基準及び成分規格を検討した上で、新たに添加物として指定しようとするものである。

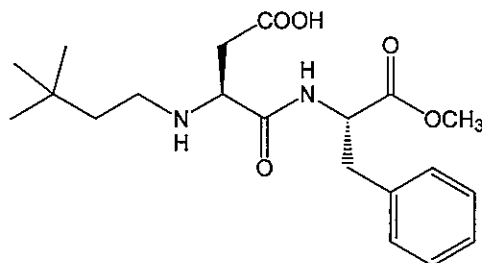
4. 名称等

名 称：ネオテーム

英 名：Neotame

化学名：N-[N-(3,3-dimethylbutyl)-L- α -aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester

構造式：



化学式：C₂₀H₃₀N₂O₅

分子量：378.46

CAS 番号：165450-17-9

性状等：白色～灰白色の粉末で、においはなく、強い甘味があり、アルコール類には溶けやすく、水にやや溶けにくい。0.5%水溶液は弱酸性（pH 5.8）を示す。

5. 安全性

(1) 体内動態

①非臨床データ

ア. 吸収

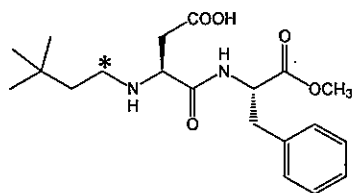
(ア) ラットにおける ^{14}C 標識ネオテーム単回投与試験

雌雄 SD ラットにネオテームを ^{14}C で標識したもの (^{14}C 標識ネオテーム^{※1}) を単回強制経口投与 (15 mg/kg 体重 (低用量) 又は 120 mg/kg 体重 (高用量)) 及び静脈内投与 (15 mg/kg 体重) し、血漿中の総放射能及び濃度推移を検討した。その結果、血漿中濃度は、静脈内投与では 0.1 時間、経口投与では 0.25~0.75 時間に最大となり、最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び AUC₂₄ は、投与量にほぼ対応して増加し、両パラメータ共に雄の方が雌より大きい値を示した。未変化体は、経口投与 (高用量) において投与後 0.25 時間後に半数のラットにおいて検出限界をわずかに上回る程度が検出されたが、経口 (低用量) 及び静脈内投与では検出されなかった。また、ネオテームは投与後速やかに NC-00751^{※2} (総放射能の 80~90%) に変換され、静脈内投与では 0.1 時間、経口投与後では 0.5~0.75 時間に血漿中濃度が最大となった。NC-00751 の見かけ上の半減期は、静脈内投与では 0.3~0.6 時間、経口投与では 0.8~1.3 時間であった。NC-00751 の C_{max} 及び AUC₂₄ は、投与量にほぼ対応して増加し、両パラメータ共に雄の方が雌より大きい値を示した。経口投与後の吸収率を ^{14}C 標識体の尿中放射能排泄率の比から見積もると、24~30%であった。生物学的利用率は、経口投与後に血漿中に未変化体がほとんど認められていないことから極めて低く、これはラット体内において脱エステル化を極めて受けやすいためと考えられる^{9), 10)}。

(イ) イヌにおける ^{14}C 標識ネオテーム単回投与試験

雌雄ビーグル犬に ^{14}C 標識ネオテームを単回強制経口投与 (15 mg/kg 体重 (低用量) 又は 120 mg/kg 体重 (高用量)) 及び静脈内投与 (15 mg/kg 体重) し、血漿

※1 ^{14}C 標識ネオテームにおける ^{14}C の標識位置



* : ^{14}C 標識位置

※2 ネオテーム関連化合物の化学名 (一般名) 及び構造式については、p.22 の表参照。

中の総放射能及び濃度推移を検討した。その結果、血漿中濃度は、静脈内投与では 0.03 時間、経口投与では 0.25~0.5 時間に最大となり、C_{max} 及び AUC₂₄ は、投与量の増加率をやや上回って増加した。経口投与後、ネオテームは半減期 0.2~0.3 時間（低用量）又は 0.4 時間（高用量）で減少した。ネオテームは、投与後速やかに NC-00751 に変換され、静脈内投与では 0.25 時間、経口投与後では 0.75~1 時間に血漿中濃度が最大となった。NC-00751 の見かけ上の半減期は、静脈内投与では 2.3 時間、経口投与では 3.4 時間（高用量）であった。NC-00751 の C_{max} 及び AUC₂₄ は、投与量の増加率を上回って増加する傾向にあった。静脈内投与後、ネオテームの全身クリアランスは 26~32 mL/min/kg、分布容積は約 1 L/kg であった。全身クリアランスが肝血漿流量（18 mL/min/kg）を上回ることから肝臓以外での代謝が示唆され、また分布容積の値から組織内へも一部分布することが示唆された。経口投与後の吸収率を ¹⁴C 標識体の尿中放射能排泄率の比から見積もると、低用量で 32~34%、高用量で約 47%であった。生物学的利用率は、低用量で約 8%、高用量で 19~32%と推定された¹¹⁾。

イ. 分布

(ア) 器官内及び組織内濃度

有色の雄ラットに ¹⁴C 標識ネオテーム (15 mg/kg 体重) を単回強制経口投与し、投与 48 時間後までの組織中濃度を測定した。その結果、ラットの消化管、リンパ節、前立腺及び副腎を除く各組織中放射能濃度は、経口投与 1 時間後に最大となり、肝臓、腎臓及び膀胱では、血漿中の放射能濃度よりも高濃度であった。その他の組織では、放射能濃度は血漿中の濃度を大きく下回った。消化管を除いて組織内の放射能濃度は、その後速やかに減少した¹²⁾。

(イ) 胎盤及び胎児への移行性

妊娠 15 日の雌ラットに ¹⁴C 標識ネオテーム (15 mg/kg 体重) を単回強制経口投与し、胎児移行を全身オートラジオグラフィにより検討した。その結果、投与後 0.5 及び 2 時間では、胎盤において他の末梢組織や血管内における濃度と同程度の低濃度の放射能が検出されたが、胎児への放射能の移行は認められなかった。投与後 24 時間では、胎児、胎盤及びその他の組織においても放射能は検出されず、特異的に蓄積した組織は認められなかった¹³⁾。

(ウ) 血漿中のタンパクとの結合

イヌ及びヒト血漿中におけるタンパク結合率を ¹⁴C 標識ネオテーム (イヌ 1~100 µg/mL、ヒト 10~1,000 ng/mL) を用いて *in vitro* 遠心限外ろ過法により検討した。その結果、ネオテームのタンパクへの結合は速く、10 分以内に平衡状態に達した。イヌの血漿中におけるタンパク結合率は、ネオテーム濃度 1~10 µg/mL で 84~92%、100 µg/mL で 68~75%であった。ヒトの血漿中では、タンパク結合率

は 94~98%であり、ヒトアルブミンとの結合率は 80~81%、 α_1 -酸性糖タンパク質との結合率は 8~14%であった¹⁴⁾。

(エ) 血球への分配

¹⁴C 標識ネオテームを用い、ラット及びビーグル犬における血球中放射能濃度を測定した。その結果、イヌでは、静脈内投与 (15 mg/kg 体重) 後では血漿中放射能の 50%強、経口投与 (15、120 mg/kg 体重) 後では血漿中放射能の約 27%、約 40%であった。ラットでは、赤血球中濃度は、全般的に低かった^{11), 12)}。

ウ. 代謝

本物質の代謝経路は、主として脱エステル化により、メタノールと NC-00751 に代謝され、また NC-00751 は、その一部がペプチド又はアミド結合の加水分解により NC-00754 へと代謝されると共に、一部は酸化された後、グルクロン酸又はカルニチンによる抱合を受けると推定される。(図 1 参照)

(ア) ラットにおける代謝 (¹⁴C 標識ネオテーム投与)

血漿中では、主要代謝物は NC-00751 であり、経口投与後では未変化体はほとんど認められなかった⁹⁾。尿中では、未変化体はほとんど検出されず、主要代謝物は NC-00751 であり、経口投与において投与量の 5.0~7.0%、静脈内投与では雄で投与量の 31.1%、雌で 26.4%であった。その他、G2 (グルクロン酸抱合体)、NC-00754 を含む 4 種以上の代謝物が尿中に検出されたが、いずれも投与量の 1.6% 以下であった¹⁰⁾。また、15 mg/kg 体重を 8 時間間隔で 2 回経口投与したラットの雌の尿中から、NC-00784 (カルニチン抱合体) が検出された¹⁵⁾。糞中では、未変化体は検出されず、主要代謝物は NC-00751 であり、経口投与において投与量の約 70~78%、静脈内投与では投与量の約 51~52%であった。その他、NC-00754 と Component 4 が検出され、それぞれ投与量の 0.8~2.5%、0.7~1.2%であった¹⁰⁾。胆汁中では、主要代謝物は NC-00751 であり、胆汁中放射能の 92.9% (投与量の 4.7%) を占めた¹⁶⁾。

(イ) イヌにおける代謝 (¹⁴C 標識ネオテーム投与)

血漿中では、経口投与後、未変化体及び NC-00751 が認められた。尿中では、未変化体はわずかであり、主要代謝物は NC-00751 で、経口投与において投与量の約 6~9%、静脈内投与では投与量の約 19~20%であった。その他、G2 (投与量の約 5%)、NC-00754 (投与量の 0.4~2%) 等が検出された。糞中では、未変化体は検出されず、主要代謝物である NC-00751 は経口投与において投与量の約 62~74%、静脈内投与では投与量の約 42~43%であった¹¹⁾。

(ウ) ラット肝における生体異物代謝酵素活性等

雌雄ラットにネオテーム (0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日) を 14 日間強制

経口投与した。陽性対照としてフェノバルビタール(75 mg/kg 体重/日)を用いた。その結果、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄において、p-ニトロフェノール UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (p-ニトロフェノール UDP-GT) 活性が低下したが、過去の対照群における背景データの範囲内であった。その他、ミクロゾームタンパク質含量、チトクローム P450 含量、細胞質非タンパク性チオール含量及び各種酵素活性等については、投与による影響は認められなかった¹⁷⁾。

以上から、本物質は生体異物代謝酵素系に特段重要な影響を及ぼすものではないと考えられた。

(エ) 人工胃液及び人工腸液における安定性

ネオテーム (50 µg/mL) を人工胃液 (+/-ペプシン) 及び人工腸液 (+/-パンクレアチン) に添加し、37°C、120 分間インキュベーションした時の安定性を調べた。その結果、ネオテームはペプシンの有無にかかわらず安定であったが、パンクレアチンを含む人工腸液中では 15 分以内に完全に NC-00751 に加水分解された。パンクレアチンを含まない人工腸液中では比較的安定で、NC-00751 に加水分解された量は極わずか (120 分後における総放射能の 1~2%) であった¹⁸⁾。

エ. 排泄

(ア) ラットにおける排泄

雌雄ラットに ¹⁴C 標識ネオテームを経口投与 (15、120 mg/kg 体重) 後、または静脈内投与 (15 mg/kg 体重) 後の尿中及び糞中排泄率等について調べた。その結果、投与後 72 時間までの尿中排泄率は、経口投与で 8.5~10.8%、静脈内投与で 34.6 及び 35.9%であり、糞中排泄率は、経口投与で 84.5~87.2%、静脈内投与で 58.1 及び 59.2%であった。投与量の 90%以上が投与後 48 時間以内に速やかに排泄され、性差は認められなかった¹⁰⁾。胆管カニュレーションを施した雄ラットに ¹⁴C 標識ネオテーム (15 mg/kg 体重) を経口投与したところ、投与後 48 時間までに投与量の約 6%が胆汁中に、5~9%が尿中に、82~87%が糞中に排泄された¹⁶⁾。

(イ) イヌにおける排泄

雌雄イヌに ¹⁴C 標識ネオテームを経口投与 (15、120 mg/kg 体重) 後、または静脈内投与 (15 mg/kg 体重) 後の尿中及び糞中排泄率等について調べた。その結果、投与後 72 時間までの尿中排泄率は、経口投与で 13~20%、静脈内投与で 40~43%であり、糞中排泄率は、経口投与で 72~83%、静脈内投与で 53~54%であった。投与量の 80%以上が投与後 48 時間以内に尿中及び糞中に排泄された¹¹⁾。

オ. その他

ネオテームの主要代謝物である NC-00751 の体内動態は以下のとおり。(図 1 参照)

(ア) ラットにおける ^{14}C 標識 NC-00751 単回経口投与試験

雌雄ラット及び胆管カニューレーションを施した雄ラットに NC-00751 を ^{14}C で標識したもの (^{14}C 標識 NC-00751^{※3}) (15 mg/kg 体重) を単回強制経口投与し、ラットにおける ^{14}C 標識体を用いた吸収・分布・代謝・排泄試験が実施された。血漿中の放射能濃度は低く、最高で約 0.1 μg 当量 (NC-00751) /mL であり、4~8 時間後に、検出限界 (約 0.03 μg 当量/mL) 以下に低下した。投与後 0.5 及び 2 時間における血漿中の主放射性成分は、NC-00751 であり、総放射能の 59~78% を占めた。胆汁、尿及び糞中においても主放射性成分は NC-00751 であり、それぞれ投与量の 1~2%、0.8~0.9% 及び 75~82% に相当した。投与後 72 時間までの尿及び糞中への排泄は、雌雄ラットにおいて、それぞれ投与量の 1~2% 及び 99~101% であった。投与後 48 時間以内に投与量のほぼ全量 (100~103%) が尿及び糞に排泄された。胆管カニューレーションを施した雄ラットにおいて放射能の胆汁、尿及び糞中への排泄率は、それぞれ、約 2%、約 2% 及び 約 92% であった¹⁹⁾。

(イ) 血漿中のタンパクとの結合

イヌ及びヒト血漿中におけるタンパク結合率を ^{14}C 標識 NC-00751 (ラット 100~10,000 ng/mL、イヌ 1~100 μg /mL 及びヒト 50~5,000 ng/mL) を用いて *in vitro* 遠心限外ろ過法により検討した。その結果、血漿中タンパク結合率は、ラットでは 72~76%、イヌでは 46~54% であった。また、ヒトの血漿中では、タンパク結合率は 85~91% であり、ヒトアルブミンとの結合率は 29~37%、 α_1 -酸性糖タンパク質との結合率は 0.2~9% であった¹⁴⁾。

(ウ) 人工胃液及び人工腸液における安定性

NC-00751 (25 μg /mL) を人工胃液 (+/-ペプシン) 及び人工腸液 (+/-パンクレアチン) に添加し、37°C、120 分間インキュベーションした時の安定性を調べた。その結果、NC-00751 は酵素の有無にかかわらず、人工胃液中及び人工腸液中で安定であった¹⁸⁾。

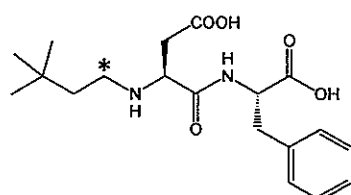
②臨床データ

ア. 血漿中濃度

(ア) 単回経口投与

健康成人男性に ^{14}C 標識ネオテーム (約 0.25 mg/kg 体重) を単回経口投与後、

※3 ^{14}C 標識 NC-00751 における ^{14}C の標識位置



* : ^{14}C 標識位置

血漿中の総放射能、未変化体及び NC-00751 の濃度推移を検討した。その結果、ネオテームは速やかに吸収され、投与後約 0.4 時間で Cmax 95.7 ng/mL に達し、半減期 0.6 時間で消失した。NC-00751 の血漿中濃度は投与後 1 時間で Cmax 236 ng/mL に達し、半減期は 1.5 時間であった。血漿中放射能の大部分は NC-00751 及びネオテームで占め、総放射能の AUC_(0-t) 値のそれぞれ約 80% 及び約 8% に達した。全血中の総放射能濃度は、血漿中の総放射能濃度より低く、これらの濃度とヘマトクリットより、血液中放射能の大部分が細胞成分より、むしろ血漿中に存在することが明らかになった²⁰⁾。

また、健常成人男性に非標識ネオテーム (0.1、0.25、0.50 mg/kg 体重) を単回経口投与し、未変化体及び NC-00751 の濃度推移を検討したところ、ネオテーム及び NC-00751 の Cmax 及び AUC は、検討した濃度範囲内で投与量に対しほぼ線形性を示した²¹⁾。

(イ) 8 回反復経口投与

健常成人男性にネオテーム (0.25 mg/kg 体重) を 1 時間おきに 8 回反復経口投与し、未変化体及び NC-00751 の濃度推移を検討した。最終投与後、ネオテームの血漿中濃度は 0.35 時間で Cmax 67.36 ng/mL に達した後、半減期 0.88 時間で低下した。NC-00751 については、0.69 時間で Cmax 875.94 ng/mL に達した後、二相性で低下し、消失相半減期は 12.88 時間であった²²⁾。

(ウ) 14 日間反復経口投与

健常成人男女にネオテーム (0.5、1.5 mg/kg 体重/日) をカプセルとして 1 日 3 回 14 日間反復経口投与した。その結果、トラフ時の血漿中では、ネオテームは検出できなかった。一方、NC-00751 の血漿中濃度は測定可能であり、投与量に対する線形性が認められた²³⁾。

イ. 代謝

ヒトにおけるネオテームの代謝は、脱エステル化が主経路で実験動物と同様の代謝物が認められた (図 1 参照)。健常成人男性にネオテームを経口投与した後の血漿中には、主要代謝物として NC-00751 が認められたほか、未変化体が検出された^{20), 21), 22)}。健常成人男性に ¹⁴C 標識ネオテーム (約 0.25 mg/kg 体重) を単回経口投与したとき、尿中の主要代謝物は NC-00751 であり、投与後 72 時間において投与量の 23.81% に達した。未変化体は、投与量の 3.32% が検出された。その他、NC-00754、NC-00784 等も少量検出された。糞中では、未変化体は検出されず、主要代謝物は NC-00751 であり、投与後 96 時間で投与量の 52.5% を占めていた。また、NC-00754 は 4.9% であった²⁰⁾。なお、少量の未同定の代謝物が血漿、尿及び糞中に検出されたが、尿中排泄物に NC-00784 が存在することが確認されている^{20), 24)}。